

**INDOLE DERIVATIVE AND ANTIULCER AGENT CONTAINING THE DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT**

**Patent number:** JP3284686  
**Publication date:** 1991-12-16  
**Inventor:** SAKAI SHINICHIRO; SUGITA MASANORI;  
KATSUYAMA KOICHI; HONJO EMIKO; TAKAHASHI  
TOSHIHIRO  
**Applicant:** NISSHIN FLOUR MILLING CO  
**Classification:**  
**- international:** **A61K31/435; C07D519/00; A61K31/435; C07D519/00;**  
(IPC1-7): A61K31/435; C07D519/00  
**- european:**  
**Application number:** JP19900081052 19900330  
**Priority number(s):** JP19900081052 19900330

**Report a data error here**

**Abstract of JP3284686**

**NEW MATERIAL:**The compound of formula I. **USE:**An antiulcer agent. **PREPARATION:**The objective compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula II with an ajmaline derivative of formula II in the presence of an acid catalyst (e.g. hydrochloric acid) in an organic solvent (e.g. methanol) at 0-100 deg.C. The compound of formula II is synthesized from a tetrahydrocarboline derivative of formula IV and the compound of formula III is synthesized from a compound of formula V by reacting with a chloroformate and subsequently reducing with lithium aluminum hydride.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-284686

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>C 07 D 519/00  
A 61 K 31/435

識別記号

3 1 1  
A C L

庁内整理番号

8415-4C  
7252-4C

④ 公開 平成3年(1991)12月16日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑤ 発明の名称 インドール誘導体およびそれらを有効成分とする抗潰瘍薬

⑥ 特 願 平2-81052

⑦ 出 願 平2(1990)3月30日

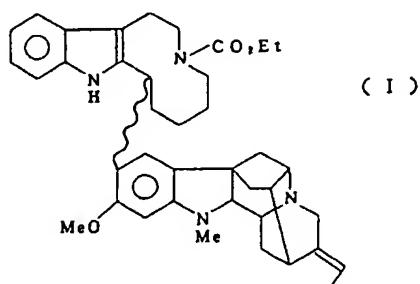
⑧ 発 明 者 坂 井 進 一 郎 千葉県千葉市弥生町1-144  
 ⑧ 発 明 者 杉 田 正 徳 埼玉県坂戸市三光町50番地16  
 ⑧ 発 明 者 勝 山 浩 一 埼玉県坂戸市日の出町1番27号 日の出マンション501号  
 室  
 ⑧ 発 明 者 本 庄 恵 美 子 埼玉県坂戸市千代田3丁目11番7号 豊和レジデンス306  
 号室  
 ⑧ 発 明 者 高 橋 敏 博 埼玉県川越市岸町1丁目25番地53  
 ⑦ 出 願 人 日清製粉株式会社 東京都中央区日本橋小網町19番12号  
 ⑧ 代 理 人 弁理士 高 木 千 嘉 外2名

## 明 細 書

1. 発明の名称 インドール誘導体およびそれら  
を有効成分とする抗潰瘍薬

## 2. 特許請求の範囲

1) 次の式(I)で表わされるインドール誘導体、  
およびその薬理学的に許容されうる酸との付  
加塩。



2) 式(I)で表わされるインドール誘導体、ま  
たはその薬理学的に許容されうる酸との付加  
塩を有効成分として含有する抗潰瘍薬。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は新規なインドール誘導体、およびそ  
の薬理学的に許容されうる酸との付加塩、さら  
にそれらを有効成分として含有する抗潰瘍薬に  
関する。

## (従来の技術)

現在、抗潰瘍薬として使用されている薬剤に  
は、シメチジンに代表される胃酸分泌抑制剤、  
および胃腸細胞保護作用を持つ薬剤が多く知ら  
れており、これらは患者の症状などに応じて用  
いられている。

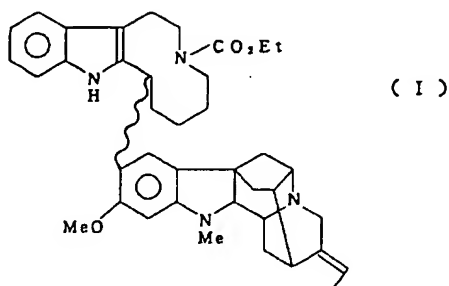
## (発明が解決しようとする問題点)

しかしながらこれらの既知の薬剤には多くの  
副作用が報告されている。例えば胃酸分泌抑制  
剤として常用されているシメチジンについては、  
女性化乳房、投与中止後の潰瘍再発などの問題  
があって、改良が望まれている。

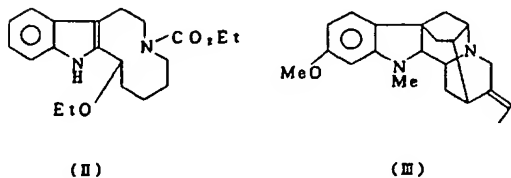
## (問題を解決するための手段)

前述の通り、既知の薬剤には副作用のために使用方法が制限されるなどの欠点があった。そこで本発明者はこれらの知見の上になって鋭意研究の結果、下記のインドール誘導体が著しい抗潰瘍効果を有することを見いだして本発明を完成させるに至った。

本発明は次の式(I)で示される新規なインドール誘導体、およびその薬理学的に許容されうる酸との付加塩に関するものである。



式中、波線で示したものはその位置での異性体を意味し、これら異性体の全ても本発明に関



用いられる酸としては塩酸等の無機酸、溶媒としてはメタノール等のアルコール系溶剤を用いることが出来る。反応条件としては0~100℃の温度範囲が用いられうるが、溶剤の還流温度が好ましい。精製はクロマトグラフィー等の公知の方法を用いて行なうことが出来る。

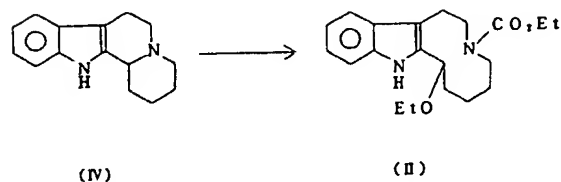
原料の式(II)で示される化合物は式(IV)で示されるテトラヒドロガルボリン誘導体を原料として、公知の方法(薬学雑誌、97(3)、309-319、坂井進一郎等)で合成することが出来る。

するものである。

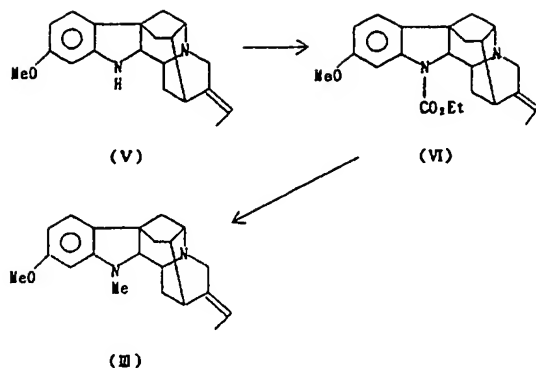
本発明の式(I)で示される化合物、およびその薬理学的に許容されうる酸との付加塩は、胃酸分泌抑制作用を示すことが後述の試験において示される。従ってこの式(I)で示される化合物は、抗潰瘍薬として有用性が期待できる。生理活性についての詳細は後記の実施例に記載されている。

本発明の式(I)で示される化合物は、式(II)で示されるインドール誘導体、および式(III)で示されるアジマリン誘導体との縮合反応に際して合目的な任意の方法によって合成することが出来る。好適な具体例を示せば、下記の通りである。

式(II)で示される化合物と、式(III)で示される化合物とを酸触媒下に有機溶媒中で縮合すれば式(I)の化合物が得られる。



一方、式(III)で示される原料のアジマリン誘導体は、坂井等の方法(Chem. Pharm. Bull. 21(8) 1783~(1973))で得られる式(V)の化合物から、公知のN-メチル化例えばクロロホルメイトとの反応、つづくリチウムアルミニウムハイドライドでの還元反応などによって合成することが出来る。



本発明の式(I)で示される化合物は所望によって薬理学的に許容されうる酸との付加塩に変換することができ、これらの酸付加塩も本発明の範囲に包含されるものである。そして、酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸の塩類、酢酸、コハク酸、酪酸、シユウ酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、ステアリン酸、くえん酸、酒石酸、乳酸などの有機酸の塩類があげられる。

この一般式(I)で表わされる化合物を医薬と

細胞に対するIC<sub>50</sub>)は1.5μg/mlである。

以下に本発明を実施例によってさらに詳細に説明するが、これは本発明を単に説明するだけのものであって、実施例の記載は何等本発明を限定するものではない。

#### 実施例 1

##### 式(I)の化合物の合成

式(II)のインドール誘導体100mgと式(III)のアジマリン誘導体94mgを1.5%塩酸を含むメタノール溶液10mlに溶かし、アルゴン雰囲気下に1.5時間還流した。反応液に水40mlを加え、炭酸カリウムで中和し、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗し、芒硝で乾燥してエバポレートした。残渣はアルミナカラムで精製して、先に流出する化合物Aを63mg、後に流出する化合物Bを76mg得た。

上述のようにして得られた化合物A、およびBは、式(I)で示した波線のC-3位における

しての用途に使用する場合には種々の投与形態の製剤とすることが出来る。すなわちこの製剤は経口的に錠剤、糖衣錠、硬質カプセル剤、軟質カプセル剤、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の形の液剤の形で投与することが出来る。また非経口的投与の場合には注射溶液の形で投与される。これらの製剤の調製に当たっては、製剤化のための周知の添加剤、例えば賦形剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、香味剤、強度調整剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することが出来る。

本発明の抗潰瘍薬の投与方法、投与量に特に制限はなく、各種製剤形態、患者の性別、疾患の程度により適宜選択されるが、有効成分の一日あたりの投与量は好ましくは1mg~2000mgである。

なお式(I)で示される化合物の細胞毒性(KB

エビマーであった。

##### 化合物 A

UV(nm、メタノール) 211, 256, 288(sh),

294.5

IR(cm<sup>-1</sup>、クロロホルム) 3450, 3410, 1680,

1620

MASS(m/z, %) 620(M<sup>+</sup>, 100%), 475(19),

322(5)

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) 8.12(1H), 7.42(1H, m),

7.20-6.95(3H, m), 6.92(1H, s), 6.18(1H, s),

5.20(1H, q), 4.40-3.90(3H, br), 3.77(3H, s),

2.60(3H, s), 1.60(3H, d)

(α)<sup>D</sup> +60.3度(c=0.625%, 26℃, CHCl<sub>3</sub>)

##### 化合物 B

融点 214~217℃(アセトンから結晶化)

UV(nm、メタノール) 211, 256.5, 287.5(sh),

294

IR(cm<sup>-1</sup>、クロロホルム) 3330, 1660, 1615

MASS (m/z, %) 620(M<sup>+</sup>, 100%), 475(17), 322(5).

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) 8.28(1H), 7.44(1H, m), 7.20-6.96(3H, m), 6.92(1H, s), 6.23(1H, s), 5.20(1H, d), 4.40-4.00(3H, br), 3.81(3H, s), 2.61(3H, s), 1.62(3H, d)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -18.3度(c = 0.869%, 27°C, CHCl<sub>3</sub>)

#### 製造例 1

##### 式(Ⅲ)の化合物の合成

式(Ⅴ)の化合物2.84gのピリジン溶液へ、クロル炭酸エチル5gを加えて、室温で6時間攪拌した。溶媒をエバポレート後クロロホルムを加えてアンモニア水溶液で洗浄し、芒硝で乾燥してエバポレートした。シリカゲルカラムで精製して2.87gの化合物(Ⅵ)を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 1700

UV (nm, エタノール) 214, 244, 291, 296

化合物(Ⅵ)2.86gの乾燥テトラヒドロフラン

ジメチルスルフォキシドを加えて、37°Cで30分間インキュベートした。ついで4 mM ATP二ナトリウムを含む10 mM バイブスートリス緩衝液450 μlを添加して反応を開始し、30分後に50%トリクロロ酢酸1 mlを加えて反応を停止した。この反応で生じた遊離燐酸量をD. Lebel, G. Poirierらの方法(Anal. Biochem. 85, 86~89, 1978)により800nmの発色測定をおこなって、この時の吸光度の読みをC<sub>1</sub>とした。別に塩化カリウムを加えない場合も同様に測定して、この時の吸光度の読みをC<sub>2</sub>とした。

阻害活性の測定は、上記反応においてジメチルスルフォキシドの代わりに20 mg/ml濃度の阻害物質を含むジメチルスルフォキシド溶液5 μlを加えて同様の操作を行ない、塩化カリウムを加えた場合と加えない場合の吸光度の読みをそれぞれT<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>とした。

阻害物質の阻害パーセント(I)は以下の式で

溶液に、氷冷下でリチウムアルミニウムハイドライド2.863gを加え、加熱還流を4.5時間行なった。常法処理後にシリカゲルカラムで精製して、テトラヒドロフランとn-ヘキサンの混液から再結晶して、1.38gの化合物(Ⅲ)を得た。融点136~138°C

UV (nm, エタノール) 251, 298

次に本発明の抗潰瘍薬の効果に関して説明する。

#### 実施例 2

##### H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase阻害活性

ブタ胃より調整したH<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaseを用いて以下のようにして測定した。

H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase希釈溶液100 μl (タンパク量として50 μg)を4 mM塩化マグネシウム、20 mM塩化カリウムを含む10 mM バイブスートリス (pH 6.2) 緩衝液440 μlに加え、さらに0.1%のナイジェリンのエタノール溶液5 μlを加えた。ここに5 μlの

計算される。

$$I = [(T_1 - T_2) - (C_1 - C_2)] \times 100 / (T_1 - T_2)$$

被験化合物 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase阻害率(%)

化合物 A 100

化合物 B 100

特許出願人 日清製粉株式会社

代理人 弁理士 高木 千

外 2 名

## 手 続 補 正 書

平成 3 年 2 月 18 日

特許庁長官 植 松 敏 殿

## 1. 事件の表示

平成 2 年特許願第 8 1 0 5 2 号

## 2. 発明の名称

インドール誘導体およびそれらを有効成分  
とする抗潰瘍薬

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都中央区日本橋小網町 1 9 番 1 2 号

名 称 日 清 製 粉 株 式 会 社

## 4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町 3 丁目 2 番地(相互第一ビル)

電話 (3261) 2 0 2 2

氏 名 (9173) 高 木 千 嘉 (外 2 名)

## 5. 補正命令の日付 (自発)

3. 2. 18

## 6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 7. 補正の内容

1) 第 12 頁下から第 2 行の「ナイジェリン」を  
「ナイジェリシン」と補正します。

2) 第 13 頁第 5 行の「1 ml」を「0.1 ml」と補正  
します。

3) 第 14 頁第 2 行の式を次のとおり補正します。

$$I = ((C_1 - C_2) - (T_1 - T_2)) \times 100 / (C_1 - C_2)$$

以 上